

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Patikan kebo (*Euphorbia hirta* Linn.) adalah salah satu tanaman yang dapat dibuat obat. Patikan kebo berasal dari Amerika Tengah dan secara luas dibudidayakan di seluruh daerah tropis, terutama di barat, tengah, dan timur Afrika (Adedapo *et al.*, 2005). Di timur, tengah, dan barat Afrika, tanaman ini digunakan untuk mengobati asma, bisul, luka kulit dan luka infeksi, dan dapat pula digunakan sebagai antipruritik, antispasmodik, diuretik, obat penurun panas, dan pencabar (Abubakar, 2009). Antimikroba yang berasal dari tumbuhan memiliki potensi besar dalam terapi. Tumbuhan ini efektif dalam pengobatan penyakit infeksi dan dapat mengurangi efek samping (Bakkiyaraj & Pandiyaraj, 2011; Suresh *et al.*, 2008).

Hasil penelitian Ogbulie *et al.* (2007) dan Bakkiyaraj & Pandiyaraj (2011) menyebutkan bahwa herba patikan kebo dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Ngemenya *et al.* (2006) dan Suresh *et al.* (2008) menyebutkan bahwa ekstrak daun patikan kebo juga mampu menghambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Jyothirmayi *et al.* (2011) menyebutkan pula bahwa biji *Euphorbia hirta* Linn. dalam pelarut metanol dan kloroform dapat menghambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Ekstrak etanol patikan kebo mengandung alkaloid, tanin dan flavonoid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri (Ogbulie, 2007; Cowan, 1999).

Pseudomonas aeruginosa mampu menginfeksi berbagai bagian tubuh (Suresh *et al.*, 2008). Bakteri tersebut merupakan salah satu penyebab infeksi pada luka bakar (Jawetz *et al.*, 2008). Luka bakar adalah jaringan nekrotik, avaskular yang menjadi media yang sangat baik untuk pertumbuhan mikroorganisme. Cedera luka bakar merupakan tantangan paling besar pada pengendalian dan pencegahan infeksi. Meskipun terdapat kemajuan dalam penatalaksanaan

fisiologis dan metabolik, sepsis tetap merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas (Susan *et al.*, 2000).

Dewasa ini telah dikembangkan formulasi komponen aktif dari tumbuhan dan mengubahnya ke dalam sediaan yang sesuai (Vasudevan *et al.*, 2011). Pengembangan komponen aktif dari tumbuhan dapat dibuat dalam bentuk sediaan seperti krim, salep, atau gel. Gel sering digunakan untuk penyembuhan luka bakar. Gel lebih banyak disukai karena bentuk sediaan yang menarik seperti transparan, bening, melekat dengan baik, mudah digunakan, mudah meresap dan tidak berminyak, mengandung air sehingga menimbulkan rasa dingin di kulit. *Gelling agent* berperan sebagai *cosolvent* pada molekul obat dan meningkatkan kelarutan obat dalam matrik. Sediaan gel membutuhkan *gelling agent* sebagai pembentuk gel yang akan meningkatkan waktu kontak dengan kulit. Massa gel yang baik harus dapat menyerap obat dengan optimal (Vasudevan *et al.*, 2011).

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) secara luas digunakan dalam industri farmasetika (Li *et al.*, 2005). HPMC diketahui memiliki stabilitas yang baik bahkan setelah paparan panas dan kondisi lembab tidak ada perubahan yang signifikan diamati dalam kehomogenitasan, pH, kejernihan, tekstur profil analisis dan rheologi sifat gel HPMC (Dhawan *et al.*, 2009). Hidroksipropil metilselulosa digunakan sebagai eksipien untuk berbagai sediaan farmasi topikal dianggap sebagai bahan tidak beracun dan noniritasi (Rogers, 2009). Zat pembawa yang dipilih untuk obat topikal akan sangat mempengaruhi absorpsi obat, dan zat pembawa itu sendiri dapat memiliki efek yang menguntungkan pada kulit jika dipilih dengan tepat. Idealnya, zat pembawa mudah dioleskan dan dibersihkan, tidak mengiritasi dan menyenangkan secara kosmetik (Wyatt *et al.*, 2008). Pengurangan tingkat hambatan melalui membran penghalang dapat dilakukan dengan meningkatkan efektivitas penggunaan pada kulit dengan memformulasi dalam sediaan gel dengan basis HPMC. Formulasi gel ekstrak etanol herba patikan kebo dengan *gelling agent* HPMC belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya.

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk memformulasikan ekstrak etanol herba patikan kebo berupa gel dengan *gelling*

agent HPMC dan menguji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimana pengaruh peningkatan konsentrasi *gelling agent* HPMC terhadap sifat fisik sediaan gel ekstrak etanol herba patikan kebo dan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*?
2. Formula manakah yang memiliki sifat fisik dan aktivitas antibakteri yang paling baik?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh peningkatan konsentrasi *gelling agent* HPMC terhadap sifat fisik sediaan gel ekstrak etanol herba patikan kebo dan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*
2. Mengetahui formula yang memiliki sifat fisik dan aktivitas antibakteri yang paling baik

D. Tinjauan Pustaka

1. Herba Patikan Kebo

a. Sistematika tanaman

Divisi : Spermatophyta

Anak divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Anak kelas : Monochlamydeae

Bangsa : Euphorbiales

Suku : Euphorbiaceae

Marga : Euphorbia

Jenis : *Euphorbia hirta* L. (Tjitrosoepomo, 2002)

b. Kandungan kimia

Euphorbia hirta L. mengandung beberapa senyawa kimia diantaranya saponin, tanin, terpenoid, sterol, triterpenoid (Bakkiyaraj & Pandiyaraj, 2011), flavonoid (Dalimartha, 2008) glikosida, kolin (Abubakar, 2009) fenolat, antrakuinon dan alkaloid (Ibrahim *et al.*, 2012). Penelitian Ogbulie (2007) menyebutkan bahwa ekstrak etanol patikan kebo mengandung alkaloid, tanin dan flavonoid yang memiliki aktivitas antibakteri.

2. Gel

a. Definisi Gel

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih dan tembus cahaya yang mengandung zat-zat aktif dalam keadaan terlarut, umumnya sediaan tersebut berfungsi sebagai pembawa pada obat-obat topikal, sebagai pelunak kulit, atau sebagai pembalut pelindung atau pembalut penyumbat (oklusif). Gel dibuat dengan proses peleburan atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (Lachman *et al.*, 1994). Gel dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara topikal atau dimasukkan ke dalam lubang tubuh (Sulaiman & Kuswahyuning, 2008). Zat pembentuk gel yang ideal untuk farmasi yaitu inert, aman, dan tidak bereaksi dengan komponen formulasi lainnya. Sediaan gel topikal dimaksudkan untuk aplikasi kulit atau permukaan mukosa tertentu untuk efek lokal atau penetrasi perkutan obat atau sebagai pelindung (Shivhare *et al.*, 2009).

HPMC digunakan dalam formulasi farmasi cair atau semipadat sebagai pengubah rheologi. Formulasi bisa dalam bentuk krim, gel, lotion maupun salep. Metilparaben dan propilparaben secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas, meskipun paling efektif terhadap ragi dan jamur. Aktivitas antimikroba dapat diperbaiki dengan menggunakan kombinasi paraben, sebagai efek aditif (Haley, 2009). Penggunaan pengawet diperlukan dalam sediaan gel karena mempunyai kadar air dalam sediaan yang tinggi. Kadar air yang tinggi ini merupakan medium

yang baik bagi pertumbuhan jasad renik (Suardi, 2009). Stabilisator yang ditambahkan berfungsi sebagai pelunak harus memenuhi berbagai hal, yaitu mampu meningkatkan kelembutan dan daya sebar sediaan, dan melindungi dari kemungkinan kulit menjadi kering (Voigt, 1971). Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut ekstrak dan pengawet dalam berbagai sediaan formulasi parenteral dan nonparenteral (Weller, 2009). Propilen glikol memberikan kecepatan difusi yang besar (Sukmawati & Suprpto, 2010). Penambahan peningkat penetrasi propilen glikol dapat melarutkan lapisan keratin pada *stratum corneum* sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit dengan mengurangi ikatan obat dengan jaringan kulit (Remon, 2007).

b. Pemerian Bahan

1). HPMC

Hydroxypropyl methylcellulose digunakan sebagai basis gel dan agen penstabil pada gel topikal. Deskripsinya tidak berbau dan berasa, putih atau krem-putih berserat atau butiran bubuk. Kelarutan HPMC praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%). HPMC membentuk larutan koloid dalam air dingin (Rogers, 2009). Struktur HPMC mengentalkan dan memperkuat dinding sehingga memperlambat kecepatan dalam mengalir. Kelebihan lain HPMC adalah sifatnya yang tidak terpengaruh oleh elektrolit, dapat tercampurkan dengan pengawet, dan kisaran pH-nya yang luas (Faizatun *et al.*, 2008).

2). Metilparaben

Deskripsi metilparaben kristal tidak berwarna atau putih kristal, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan memiliki sedikit rasa membakar. Fungsinya sebagai pengawet antimikroba. Konsentrasi metilparaben pada sediaan topikal sekitar 0,02-0,3% (Haley, 2009).

3). Propilparaben

Deskripsi propilparaben putih, kristal, tidak berbau, dan bubuk tidak berasa. Propil secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi. Konsentrasi propilparaben pada sediaan topikal sekitar 0,01-0,6% (Haley, 2009).

4). Propilen glikol

Propilen glikol digunakan sebagai pengawet antimikroba, humektan, pelarut, agen stabilisasi. Deskripsi propilen glikol yaitu tidak berwarna, kental, cair, dengan rasa manis, sedikit pedas mirip gliserin. Pada suhu dingin, propilen glikol stabil tetapi pada suhu tinggi dan di tempat terbuka cenderung sebagai pengoksidasi, sehingga menimbulkan produk seperti propionaldehida, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat (Weller, 2009). Propilen glikol memiliki absorpsi yang cepat ketika diaplikasikan pada kulit yang rusak. Penahan lembab dapat digunakan gliserol, sorbitol, etilen glikol dan propilen glikol dalam konsentrasi 10-20% (Voigt, 1971).

c. Kontrol Kualitas

Parameter untuk mengevaluasi gel yaitu :

1). Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan meliputi bentuk, warna, bau (Suardi, 2008) dan konsistensi yang diamati secara visual (Handayani *et al.*, 2012).

2). Pengukuran pH

Pengukuran pH dalam formulasi gel menggunakan pH universal. Pengembangan gel menunjukkan homogenitas yang baik dan pH dari formulasi antara 5-6,5 yang menunjukkan kesesuaian formulasi untuk aplikasi pada kulit (Wasitaatmadja, 1999).

3). Viskositas

Pengukuran viskositas gel menggunakan RION Viskometer VT-04E, untuk mengetahui kekentalan gel. Semakin besar viskositas maka akan semakin besar pula tahanannya untuk mengalir (Sinko, 2012). Pelepasan obat dari sediaan topikal tergantung pada sifat fisikokimia dari pembawa dan obat yang digunakan (Vasudevan *et al.*, 2011).

4). Daya sebar

Kriteria gel yang ideal yaitu memiliki kemampuan daya sebar yang baik. Sediaan gel diharapkan dapat menyebar ketika diaplikasikan pada area kulit. Efektivitas terapi formulasi juga tergantung pada nilai menyebar (Kaur *et al.*, 2010).

5). Daya lekat

Pengujian terhadap daya lekat ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan pelekatan gel pada kulit.

6). Uji stabilitas

Gel harus diamati untuk karakteristik fisik seperti perubahan warna, bau (Allen, 2002) dan konsistensi dilakukan pada minggu ke-1, 2, 3 dan 4 (Yuliani, 2010). Stabilitas dapat didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat produk dibuat.

7). Uji aktivitas antibakteri

Uji ini digunakan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dengan cara mengukur diameter hambatan pertumbuhan bakteri (Ibrahim *et al.*, 2012).

3. Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

a. Klasifikasi

Kingdom : Bacteria

Filum : Proteobacteria

Kelas : Proteobacteria

Ordo : Pseudomonadales

Famili : Pseudomonadaceae

Genus : Pseudomonas

Spesies : *Pseudomonas aeruginosa* (Salle, 1961)

b. Antibakteri

Uji aktivitas gel sebagai antibakteri ini dilakukan untuk mengetahui adanya aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri akibat pelepasan dari zat aktif dengan cara mengukur diameter hambatan pertumbuhan bakteri tersebut (Jawetz *et al.*, 2005). Pengujian aktivitas gel menggunakan salah satu metode difusi yaitu metode sumuran (Jawetz *et al.*, 2008).

Metode sumuran yaitu metode dengan cara membuat lubang pada agar padat yang telah diinokulasi dengan bakteri. Jumlah dan letak lubang disesuaikan

dengan tujuan penelitian, kemudian lubang diisi dengan ekstrak yang akan diuji. Setelah dilakukan inkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk melihat ada tidaknya daerah hambatan di sekeliling lubang (Kusmayati & Agustini, 2007).

E. Landasan Teori

Penelitian Ogbulie *et al.* (2007) menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba patikan kebo dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada KHM (Kadar Hambat Minimum) 57,64 mg/mL. KHM adalah konsentrasi terendah obat pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai tampak jernih atau tidak ada pertumbuhan mikroba dengan metode dilusi. Zona hambat yang dihasilkan ekstrak sebanyak 200 mg/ml dengan metode difusi sumuran yaitu sebesar 11,3 mm. Penelitian Bakkiyaraj & Pandiyaraj (2011) menyebutkan ekstrak herba patikan kebo dalam pelarut air sebanyak 100 µg/mL mampu menghambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan diameter zona hambat sebesar 12 mm. Ekstrak dalam pelarut metanol dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan diameter zona hambat sebesar 23 mm. Penelitian Ngemenya (2006) menunjukkan bahwa ekstrak *Euphorbia hirta* dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) sebesar 2 mg/mL dan memberikan zona hambat sebesar 7 mm. Bakteri tersebut berperan dalam menginfeksi luka bakar (Jawetz *et al.*, 2008). Ekstrak etanol patikan kebo mengandung alkaloid, tanin dan flavonoid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri (Ogbulie, 2007; Cowan, 1999).

Formulasi pada sediaan gel akan mempengaruhi jumlah dan kecepatan zat aktif yang diabsorpsi. Keefektifan ekstrak etanol herba patikan kebo pada kulit dapat ditingkatkan dengan memformulasikannya menjadi sediaan gel yang dibuat dalam basis HPMC dengan dasar hidrofilik. HPMC digunakan sebagai eksipien untuk berbagai sediaan farmasi topikal, dan umumnya dianggap sebagai bahan dasar yang stabil bahkan setelah paparan panas dan kondisi lembab tidak ada perubahan signifikan diamati dalam kehomogenitasan, pH, kejernihan, tekstur profil analisis dan rheologi sifat gel HPMC (Dhawan *et al.*, 2009). Peningkatan

gelling agent HPMC akan mempengaruhi sifat fisik dari sediaan gel (Suardi *et al.*, 2005). Pelepasan obat dari sediaan topikal tergantung pada sifat fisikokimia pembawa dan obat yang digunakan (Vasudevan, 2011). Viskositas tinggi menyebabkan pelepasan obat lebih lambat dan nilai T50% lebih tinggi. Pelepasan obat secara signifikan berkurang dengan peningkatan konsentrasi HPMC. Hal ini karena semakin besar viskositas/tinggi konsentrasi *gelling agent* maka semakin kecil kecepatan pelepasan zat aktif dari *gelling agent* (Tan *et al.*, 2000).

F. Hipotesis

Variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC pada sediaan gel ekstrak etanol herba patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) mempengaruhi sifat fisik sediaan gel. Semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* (HPMC) maka semakin tinggi viskositas dan daya lekat, tetapi daya sebar turun dan aktivitas antibakteri semakin rendah.